PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) **Internationale Patentklassifikation** 6 :
A61K 7/00

A2

(11) **Internationale Veröffentlichungsnummer:** **WO 99/66881**

(43) **Internationales Veröffentlichungsdatum:** 29. Dezember 1999 (29.12.99)

(21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/DE99/01851

(22) **Internationales Anmeldedatum:** 22. Juni 1999 (22.06.99)

(30) **Prioritätsdaten:**

198 30 004.2	24. Juni 1998 (24.06.98)	DE
198 60 754.7	23. Dezember 1998 (23.12.98)	DE

(71) **Anmelder** *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: COTY B.V. [NL/NL]; Oudeweg 147, NL–2031 CC Haarlem (NL).

(72) **Erfinder; und**
(75) **Erfinder/Anmelder** *(nur für US)*: GOLZ–BERNER, Karin [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, MC–98000 Monaco (MC). ZASTROW, Leonhard [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, MC–98000 Monaco (MC).

(74) **Anwalt:** WALTER, Wolf–Jürgen; Felke & Walter, Normannenstrasse 1–2, D–10367 Berlin (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten:** AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, MX, NZ, PL, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) **Title:** COSMETIC PREPARATION OF ACTIVE SUBSTANCES WITH HIGH PROTECTION FACTOR AGAINST FREE RADICALS

(54) **Bezeichnung:** KOSMETISCHE WIRKSTOFFZUBEREITUNG MIT HOHEM RADIKALSCHUTZFAKTOR

(57) **Abstract**

The disclosed cosmetic preparation of active substances protects the skin in a particularly effective way against free radical aggression, both alone and in combination with other active substances. The preparation consists of a *Quebraco blanco* bark extract containing at least 90 wt.% proanthocyanidin oligomers, a silkworm extract containing the peptide cecropin, amino acids and a vitamin mixture, a non–ionic, cationic or anionic hydrogel, phospholipids and water, and may also contain further active substances such as vitamin derivatives and plant extracts of acerola, sea weed, citrus, bitter orange, cherry, papaya, tea, coffee beans, Mimosa tenuiflora and angelica. The preparations have protection factors against free radicals of up to 10000, and the cosmetic compositions containing these preparations have protection factors of between 40 and 200, depending on their proportion of the preparations.

(57) **Zusammenfassung**

Die erfindungsgemäße kosmetische Wirkstoffzubereitung schützt in besonders wirksamer Weise gegen den Angriff freier Radikale auf die Haut sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Zubereitung besteht aus einem Rindenextrakt von Quebraco blanco, der wenigstens 90 Gew.–% Proanthocyanidin–Oligomere enthält, einem Seidenraupenextrakt, das das Peptid Cecropine, Aminosäuren und ein Vitamingemisch enthält, einem nichtionischen, kationischen oder anionischen Hydro–Gel, Phospholipiden und Wasser und kann noch weitere Wirkstoffe wie Vitaminderivate sowie Pflanzenextrakte von Acerola, Algen, Citrus, Bitterorangen, Kirsche, Papaya, Tee, Kaffeebohnen, Hautbaum, Angelica enthalten. Die Zubereitungen haben Radikalschutzfaktoren bis zu 10000, und diese enthaltende kosmetische Zusammensetzungen je nach Anteil der Zubereitung zwischen 40 und 200.

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

Kosmetische Wirkstoffzubereitung mit hohem Radikalschutzfaktor

Die erfindungsgemäße kosmetische Wirkstoffzubereitung schützt in besonders wirksamer Weise gegen den Angriff freier Radikale auf die Haut sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen.

Bekanntlich sind freie Radikale, wie Superoxid-Ionen, Hydroxy-Radikale, Oxide) für einen Gewebeabbau und damit für die Erscheinung des Alterns der Haut verantwortlich. Die Proteine und Lipide der Zellmembranen werden zerstört, die DNA beschädigt und eine Schlüsselsubstanz der Haut, Hyaluronsäure, wird ebenfalls abgebaut. Unter normalen biologischen Bedingungen gibt es ein Gleichgewichtsverhältnis zwischen auftretenden freien Radikalen und deren Eindämmung durch körpereigene chemische oder enzymatische Systeme. Durch zusätzliche Streßfaktoren von außen, wie agressive Atmosphäre, Tabakrauch, Ultraviolettstrahlung usw. werden diese körpereigenen Abwehrsysteme überfordert und das Gleichgewicht zugunsten der freien Radikale gestört. Es treten Entzündungs- oder Alterungserscheinungen der Haut auf, und ein Ausgleich durch kosmetische Produkte ist angezeigt.

Es sind bereits eine Reihe von Produkten für diesen Zweck vorgeschlagen worden, die oftmals Vitaminmischungen mit den Vitaminen A, C und E enthalten oder Zusätze von Superoxiddismutase oder Extrakte aus bestimmten pflanzlichen oder tierischen Lebewesen. So ist aus der US-A-5,629,185 eine kosmetische Zusammensetzung bekannt, die Ultraschallaufschlußprodukte von Hefen oder anderen Zelldispersionen enthält. Aus der WO96/29048 ist ein Kosmetikum bekannt, das kondensierte Abbauprodukte pflanzlicher oder tierischer Herkunft enthält. Weiterhin gibt es eine Vielzahl von Veröffentlichungen, in denen die Verwendung reiner Pflanzenextrakte für kosmetische Zwecke beschrieben ist, wie z.B. in der WO97/45100 mit einem Gemisch

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

von sieben verschieden Extrakten zum Bekämpfung von Cellulite.

Die Suche nach weiteren wirksamen Stoffen ist ein wesentliches Element kosmetischer Forschung. Weiterhin problematisch bei vielen dieser Produkte ist es, daß die gegen freie Radikale wirksamen Stoffe ihr Fängerpotential innerhalb der fertigen kosmetischen Zusammensetzung oftmals nicht auf Dauer beibehalten, d.h. es sind besondere Formulierungen erforderlich, damit die Wirksamkeit der Radikalfänger auf Dauer erhalten bleibt.

Zum anderen scheint sich in der kosmetischen Industrie die Kenntnis bisher noch nicht durchgesetzt zu haben, daß die Möglichkeit besteht, das antioxidative Potential der Haut zu messen (DE 4328639) und neuerdings auch mit Hilfe eines relativ einfachen Verfahrens den Radikalschutzfaktor einer kosmetischen Zubereitung zu bestimmen und damit gezielt Materialien in eine solche Zubereitung einzubeziehen.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine kosmetische Wirkstoffzubereitung bereitzustellen, die ein besonders hohes Radikalschutzpotential hat.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Wirkstoffzubereitung, die ihr Radikalschutzpotential über eine langen Zeitraum hält.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung spezieller kosmetischer Zusammensetzungen, die diese Wirkstoffzubereitung enthalten und speziell solcher Wirkstoffzubereitungen, die eine weitere Verbesserung der Eigenschaften insbesondere hinsichtlich der Öffnung der Hautporen erreicht.

Erfindungsgemäß ist die kosmetische Wirkstoffzubereitung mit hohem Radikalschutzfaktor gekennzeichnet durch einen Gehalt an

(a) einem durch Extraktion der Rinde von Quebracho blanco und nachfolgender enzymatischer Hydrolyse gewonnenem Produkt, das wenigstens 90 Gew- % Proanthocyanidin-Oligomere und höchstens 10 Gew- % Gallussäure enthält, wobei der Gehalt von (a), das in einer an Mikrokapseln gebundenen Wirkstoffkonzentration von 2 Gew- % vorliegt, im Bereich von 0,1 bis 10 Gew- % liegt;

(b) einem durch Extraktion gewonnenen Seidenraupenextrakt, der

BNSDOCID: <WO 9966881A2 | >

das Peptid Cecropine, Aminosäuren und ein Vitamingemisch enthält, wobei der Gehalt von (b) im Bereich von 0,1 bis 10 Gew-% liegt;

(c) einem nichtionischen, kationischen oder anionischen Hydro-Gel oder Gemisch von Hydro-Gelen mit einem Gehalt von (c) im Bereich von 0,1 bis 5 Gew-%;

(d) einem oder mehreren Phospholipiden mit einem Anteil von 0,1 bis 30 Gew-%;

(e) Wasser bis 100 Gew-%,

jeweils bezogen auf die Gesamtmasse der Wirkstoffzubereitung.

Gegebenenfalls kann die Wirkstoffzubereitung weiterhin enthalten

(f) ein wenigstens 150 Einheiten Superoxiddismutase pro ml enthaltendes Ultraschall-Aufschlußprodukt einer Hefe, wobei der Gehalt des Aufschlußproduktes (f) im Bereich von 0 bis 4 Gew-% liegt;

(g) ein Extrakt von Acerolafrüchten Malpighia punidifolia, wobei der Gehalt (g) im Bereich von 0-20 Gew-% liegt; und

(h) ein Gemisch aus 0,1 Gew-% Micrococcus luteus-Extrakt, Retinylpalmitat und Tocopherylacetat in mit Phospholipiden zubereiteter liposomaler Form, sowie freies Retinylpalmitat;

jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffzubereitung.

Für eine Ausführungsform der Erfindung mit der Wirkkomponente (h) sind die Bestandteile der Zubereitung, bezogen auf das Gesamtgewicht eines kosmetischen Präparates, wie folgt vorhanden: Wirkstoffkapseln gemäß (a) im Bereich von 0,1 bis 10 Gew-%,

Hydro-Gel gemäß (b) im Bereich von 0,1 bis 5 Gew-%,

gekapseltes Retinylpalmitat gemäß (h) 0,001 bis 5 Gew-%,

gekapseltes Tocopherylacetat gemäß (h) 0,001 bis 2 Gew-% ,

freies Retinylpalmitat gemäß (h) 0,1 bis 5 Gew-%,

Phospholipide 0,2 bis 5 Gew-%,

Wasser als restlicher Bestandteil bis 100 Gew-% und/oder andere Hilfs- und Trägerstoffe.

Der erfindungsgemäße Quebracho-Rindenextrakt bzw. dessen

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

Hydrolyseprodukt enthält einen sehr hohen Anteil Proanthocyanidine, die kondensierte Tannine darstellen. Diese in Form von Oligomeren auftretenden Verbindungen sowie der geringe Anteil an Gallussäure zeigt in dieser Kombination und in Konzentrationen zwischen 1 und 10 Gew-% eine deutliche Radikalschutzwirkung, die die Wirkung von Superoxiddismutase (SOD) bei weitem übertrifft. Die Aktivität gegen freie Radikale wurde mit der von SOD verglichen und lag bei einer 1 Gew-%igen Lösung des Extraktes bei 42 % (SOD 4 %), einer 2,5 Gew-%igen Lösung bei 83 % (SOD 15 %) und einer 5 Gew-%igen Lösung bei 100 % (SOD 38 %).

Bevorzugt enthält der Extrakt (a) wenigstens 95 Gew- % Proanthocyanidin-Oligomere und höchstens 5 Gew-% Gallussäure, insbesondere wenigstens 99 Gew- % Proanthocyanidin-Oligomere und höchstens 1 Gew-% Gallussäure.

Der Gehalt von (a) beträgt 1 bis 10 Gew-%, wobei der Wirkstoff aus der Quebrachorinde in Mikrokapseln eingeschlossen ist. Die Mikrokapseln bestehen z.B. aus Petrolatum, Natriumtristearat, Agar, Phenonip und Wasser.

Der Seidenraupenextrakt (b) wird durch Extraktion der Seidenraupe (Bombyx mori) mit Propylenglycol gewonnen und enthält Vitamine, Aminosäuren und das Peptid Cecropine, das eine besondere antibakterielle Wirksamkeit aufweist. In den letzten Jahren haben eine Reihe von Untersuchungen an der Hämolymphe und der Kutikularmatrix des Seidenwurmes gezeigt, daß nicht nur antibakterielle Peptide sondern auch Inhibierungsmittel von insbesondere fungalen Proteasen darin enthalten sind. Weiterhin zeigen derartige Extrakte sauerstoffverbrauchende Eigenschaften, wodurch sie den Zellmetabolismus aktivieren, und sie haben feuchtigkeitshaltende Eigenschaften, eine deutliche Heilwirkung auf Hautläsionen durch Verkürzung der Heilungszeit sowie eine glättende Wirkung auf die Haut.

Bevorzugt enthält der Extrakt (b) die Aminosäuren Asparaginsäure, Asparagin, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin, Valin, Cystein, Methionin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Lysin, Histidin, Arginin.

3NSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

Weiterhin bevorzugt enthält der Extrakt (b) ein Vitamingemisch mit den Vitaminen B_1, B_2, B_5, B_6, B_8, B_9, B_{12}, PP, A, E und C.

Die Bestandteile (a) und (b) liegen vorzugsweise in Konzentrationen von jeweils 0,1 bis 3 Gew-% in der Wirkstoffzubereitung vor, insbesondere 0,5 bis 3 Gew-%.

Das erfindungsgemäß enthaltende Gel, das auch ein Gemisch verschiedener Gele sein kann, ist ein Hydrogel, das wasserlöslich ist bei Temperaturen von höher als etwa 40 bis 50 °C und die Gelstruktur bei niedrigeren Temperaturen zwischen 10 und 30 °C ausbildet. Beispiele für derartige Gele sind nichtionische Polymere wie Polyvinylakohol, Polyvinylpyrrolidon-modifizierte Maisstärke und Hydroxyethylcellulose; kationische Polymere wie kationischer Guar, kationische Cellulose, synthetische kationische Polymere; oder Gele wie Gelatine, Carrageenan, Bentonit-Gele, Copolymer-Gele wie Carbomer.

Die erfindungsgemäß enthaltenen Phospholipide sind ausgewählt unter Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylserin, Phosphatidsäure und Lysolecithine sowie Gemischen davon. Bekannte Produkte sind beispielsweise Phoslipon®. Der Anteil der Phospholipide liegt im Bereich von 0,1 bis 30 Gew-%, vorzugsweise 0,5 bis 20 Gew-%.

Die Komponenten (a) und (b) der Wirkstoffzubereitung bilden mit den Phospholipiden (d) vermutlich assoziationsähnliche Gebilde verschiedener Moleküle, die wiederum in der sich ausbildenden Struktur des Gels (c)+(e) in weitgehend gleichmäßiger Verteilung angelagert werden und die hier insgesamt als "Assoziationskomplex" bezeichnet werden. Darin integriert können auch Anteile des SOD-haltigen Hefeaufschlußproduktes und des Acerola-Extraktes sowie bestimmter Pflanzenextrakte sein.

Das gekapselte Gemisch aus 0,1 Gew-% Micrococcus luteus-Extrakt, Retinylpalmitat und Tocopherylacetat liegt in mit Phospholipiden zubereiteter liposomaler Form vor, wobei der Gehalt an Retinylpalmitat und Tocopherylacetat vorteilhaft im Bereich von 0,001 bis 1 Gew-% betragen kann. Der Anteil der Phospholipide in diesem gekapselten Gemisch liegt allgemein

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

zwischen 5 und 40 Gew-%.

Die Wirkstoffzubereitung in Form des Assoziationskomplexes kann zusätzlich ein Gemisch der Vitamine A, B und C sowie zusätzlich SOD und/oder Extrakte von Acerolafrüchten enthalten. Es können jedoch auch Vitamine sowie andere Antioxidationsmittel in der Gesamtzusammensetzung der kosmetischen Zubereitung enthalten sein.

Die Wirkstoffzubereitung kann erfindungsgemäß neben den Grundbestandteilen (a) bis (e) weiterhin verschiedene Pflanzenextrakte enthalten, wie Citrusschalen- oder -blatt-Extrakte (Citrus bigaradia, Citrus hystrix, Citrus aurantifolia, Citrofurtunella microcarpa, Citrus aurantium, Citrus reticulata), Bitterorange-Extrakt (Schale oder Frucht), Kirsch-Extrakt der spanischen Cherry-Kirsche, Kiwi-Extrakt (Actinidia chinensis), Papayafrucht- Extrakt (Caricae papayae), Tee-Extrakt [Blätter von grünem oder schwarzem Tee, Blätter oder Rinde von New Jersey Tee (Ceanthus velutinas)], Kaffebohnen-Extrakt (INCI-Name: Coffee Bean Extract; von grünen oder gerösteten Bohnen), Prunus-Extrakt (Prunus armeniaca, Prunus dulcis, Prunus persica, Prunus domestica, Prunus spinosa, Prunus serotina, Prunus virginiana), Extrakte der Rinde des mexikanischen Hautbaumes (Mimosa tenuiflora), Angelikawurzel-Extrakt (Angelica archangelica). Derartige Pflanzenextrakte sind kommerziell erhältlich, z.B. von DRAGOCO, Holzminden, Deutschland.

Der Gehalt an diesen Pflanzenextrakten kann zwischen 0 und 40 Gew-% liegen vorzugsweise 0,1 bis 40 Gew-%, insbesondere 0,5 bis 20 Gew-%, wobei auch Gemische dieser Extrakte sowie Gemische mit den Bestandteilen (f) und (g) der Wirkstoffzubereitung enthalten sein können.

Der Zusatz der oben genannten Pflanzenextrakte kann den Radikalschutzfaktor je nach Pflanze und entsprechend zugesetzter Menge um ein Mehrfaches erhöhen, wobei vermutlich synergistische Wechselwirkungen auftreten, deren Zusammenhänge noch nicht vollständig geklärt werden konnten.

Zu den in der Erfindung einsetzbaren Antioxidationsmitteln gehören Vitamine wie Vitamin C und Derivate davon, bei-

EPSDOCID: <WO 9966881A2 >

spielsweise Ascorbylacetate, -phosphate und -palmitate; Vitamin A und Derivate davon; Folsäure und deren Derivate, Vitamin E und deren Derivate, wie Tocopherylacetat; Flavone oder Flavonoide; Aminosäuren, wie Histidin, Glycin, Tyrosin, Tryptophan und Derivate davon; Carotinoide und Carotine, wie z.B α-Carotin, ß-Carotin; Harnsäure und Derivate davon; α-Hydroxysäuren wie Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure; Stilbene und deren Derivat usw.

Vitamine können auch im Gemisch mit Enzymen als weiterer Anteil in der Wirkstoffzubereitung oder in der kosmetischen Zusammensetzung neben der Wirkstoffzubereitung enthalten sein. Der Gehalt kann wenigstens 0,5 Gew-% eines Gemisches aus Enzymen und Vitaminen betragen, das wenigstens 150 Einheiten/ml (U/ml) Superoxiddismutase (SOD) enthält.

Das eingesetzte Gemisch aus Enzymen und Vitaminen ist vorzugsweise ein durch Ultraschallbehandlung hergestelltes Aufschlußprodukt einer Hefe, wobei das Aufschlußprodukt SOD, Protease, Vitamin B_2, Vitamin B_6, Vitamin B_{12}, Vitamin D_2 und Vitamin E enthält. Vorzugsweise enthält es wenigstens 150 U/ml SOD, Protease und die Vitamine B und D, wobei das Verhältnis SOD:Protease als internationale Einheiten wenigstens im Bereich von 3:1 bis 8:1 liegt.

Besonders vorteilhaft für die Herstellung des Enzym-/Vitamingemisches ist ein Aufschlußverfahren mittels Ultraschall, das in der DE 4241154C1 beschrieben ist und bei dem in einer Ultraschall-Durchflußzelle eine Zelldispersion oder Suspension durch einen Beschallungsraum geführt wird, bei dem die Sonotrode zur Hälfte bis Zweidrittel ihrer Länge in die Durchflußzelle hineinragt und in das zu beschallende Medium eintaucht. Dabei hat die Sonotrode einen Winkel von 80,5 bis 88,5°, und das Verhältnis Eintauchlänge der Sonotrode in mm zum Beschallungsvolumen in ml wird auf einen Wert von 1:1,1 bis 1:20 eingestellt. Der Feststoffanteil in dem zu beschallenden Medium liegt im Bereich von 1:0,02 bis 1:2,2 (Gew.-%).

Als Zelldispersion können Hefen, wie Bäckerhefe, Brauereihefe, Weinhefe sowie besonders behandelte Hefen, wie z.B.

BNSDOCID: <WO__9966881A2_I_>

SOD-angereicherte Hefen, eingesetzt werden. Eine vorteilhaft einzusetzende Zelldispersion enthält z. B. Saccharomyces cerevisiae.

Der Zusatz von z.B. 1 Gew-% eines solchen Hefeaufschlußproduktes aus Bäckerhefe als wahlweisen Bestandteil des Assoziationskomplexes kann den an sich schon hohen Radikalschutzfaktor von z.B. 1620 um etwa das 2-fache erhöhen auf 3150. Zum Radikalschutzfaktor werden weiter unten noch nähere Ausführungen gemacht.

Die Wirkstoffzubereitung in Form des Assoziationskomplexes kann zusätzlich zu den oben genannten Komponenten auch einen Extrakt von Acerolafrüchten (Malpighia punidifolia) enthalten. Acerola ist ein kleiner in Westindien, im nördlichen Südamerika, in Mittelamerika, Florida und Texas beheimateter Baum und reich an Vitamin C und anderen Wirkstoffen wie Vitamin A, Thiamin, Riboflavin und Niacin, die zusammen mit verschiedenen anderen Bestandteilen, wie Phosphor, Eisen, Calcium eine komplexe Wirkung entfalten können. Der wäßrige Acerola-Extrakt liegt normalerweise als pulverisiertes Produkt vor.

Als weiterer Wirkstoff in der Gesamtzusammensetzung der kosmetischen Zubereitung und zusätzlich zu dem o.g. Wirkstoffkomplex können in einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthalten sein ein oder mehrere der folgenden Bestandteile:

(1) Extrakte oder behandelte Extrakte von freie Radikale bindenden oder feuchtigkeitsbindenden Pflanzen, ausgewählt unter Acerolafrüchten (Malpighia punidifolia), Camellia oleifera, Colunsonia canadensis und Hibiscus sabdariffa;

(2) Extrakte oder behandelte Extrakte von freie Radikale bindenden oder feuchtigkeitsbindenden Algen, ausgewählt unter Omegaplankton mit hohem Anteil an Cerebrosid-Stimulantien, Mikro-Algen der Gattung Chlorella und mit Byssus (Muschelseide) assoziierten Makro-Algen der Gattung Ulva als biotechnologische Proteinfraktion und nachfolgender Assoziierung mit Dextrin, wobei das Produkt im Gemisch mit Peptiderivaten vorliegt, die von α-MSH abgeleitet und mit Xanthin assoziiert

BNSDOCID: <WO 9966881A2 | >

sind;

(3) natürliche und synthetische Polymere, ausgewählt unter Chitosanglycolat, Kondensationsprodukte von Milchpulver und aktivierten Fettsäuren;

(4) hartmagnetische Einkristalle aus Bariumhexaferrit mit einer Koerzitivfeldstärke von 3000-5000 Oe und einer Korngröße von 50-1200 nm eingelagert in oder im Gemisch mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten aus Phospholipiden und Fluorcarbonen; sowie

(5) weitere Wirk- und Trägerstoffe, ausgewählt unter Hyaluronsäure, Omega CH Aktivator, Behentrimoniumchlorid, Passionsblumenöl sowie modifizierter Kaolin.

Der genannte modifizierte Kaolin wird gemäß WO96/17588 enthalten und ist mit sphärischen TiO_2- oder SiO_2-Teilchen mit einer Teilchengröße <5 µm modifiziert, wobei die sphärischen Teilchen einen Anteil an der Kaolinmischung von 0,5 bis 10 Gew-% haben. Das Präparat erhält dadurch ein sehr weiches Hautgefühl und eine zusätzliche entzündungswidrige Wirksamkeit. Der modifizierte Kaolin kann einen Anteil von 0,1 bis 6 Gew-% haben, bezogen auf die Gesamtmenge des Kosmetikums.

Die genannten hartmagnetischen Teilchen zur Förderung der Durchblutung können solche sein, wie sie in der WO95/03061 beschrieben sind oder solche mit kleineren Teilchengrößen und im Gemisch mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die bis zum Sättigungsdruck mit Sauerstoff beladen sind, wobei der Anteil der Magnetteilchen, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Kosmetikums im Bereich von 0,01 bis 10 Gew-% liegen kann.

Die genannten asymmetrischen lamellaren Aggregate sind aus WO94/00098 bekannt und bestehen aus Phospholipiden und mit Sauerstoff beladenem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch. Der Gehalt an Fluorcarbon liegt im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen, wobei das Phospholipid einen Phosphatidylcholingehalt von mehr als 30 bis 99 Gewichts-% hat, und wobei diese Aggregate eine Hautpenetrierung in Abhängigkeit von der kritischen Löslichkeitstemperatur der Fluorcarbone besitzen.

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

Die Aggregate können auch zusätzlich allein nur mit Sauerstoff beladen in der kosmetischen Zubereitung vorliegen. Der Anteil kann zwischen 2,5 und 20 Gew-% betragen, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Kosmetikums.

Diese Aggregate sind Sauerstoffträger und ermöglichen ein Penetrieren des Sauerstoffs in die Haut und damit eine bessere Versorgung der Haut mit Sauerstoff.

Das erfindungsgemäße Präparat enthält weiterhin kosmetische Hilfs- und Trägerstoffe, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Wasser, Glycerin, Propylenglycol, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Pigmente mit färbender Wirkung, Verdickungsmittel, weichmachende Substanzen, feuchthaltende Substanzen, Duftstoffe, Alkohole, Polyole, Elektrolyte, polare und unpolare Öle, Polymere, Copolymere, Emulgatoren, Wachse, Stabilisatoren, gefärbte Pflanzenextrakte, wie fettlöslicher Gardenienextrakt, fettlöslicher Karottenextrakt, Paprika-LS-Extrakt, ß-Caroten, Lithospermum-Extrakt sowie aktive Deodorantien.

Es ist weiterhin vorteilhaft, den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen entsprechende wasser- und/oder öllösliche UVA- oder UVB-Filter oder beide zuzusetzen. Zu vorteilhaften öllöslichen UVB-Filtern gehören 4-Aminobenzoesäure-Derivate wie der 4-(Dimethylamino)-benzoesäure-(2-ethylhexyl)ester; Ester der Zimtsäure wie der 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, Benzophenon-Derivate wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon; 3-Benzylidencampher-Derivate wie 3-Benzylidencampher.

Wasserlösliche UVB-Filter sind z.B. Sulfonsäurederivate von Benzophenon oder von 3-Benzylidencampher oder Salze wie das Na- oder K-Salz der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure.

Zu UVA-Filtern gehören Dibenzoylmethan-Derivate wie 1-Phenyl-4-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion.

Bevorzugt als Sonnenschutzfilter sind anorganische Pigmente auf Basis von Metalloxiden, wie TiO_2, SiO_2, ZnO, Fe_2O_3, ZrO_2, MnO, Al_2O_3, die auch im Gemisch untereinander oder mit organischen Filtern eingesetzt werden können.

Besonders bevorzugt als anorganische Pigmente sind

EPIDOCID: <WO 9966881A2 I >

agglomerierte Substrate von TiO_2 und/oder ZnO, die einen Gehalt an sphärischen und porösen SiO_2-Teilchen aufweisen, wobei die SiO_2-Teilchen eine Teilchengröße im Bereich von 0,05 µm bis 1,5 µm haben, und neben den SiO_2-Teilchen andere anorganische teilchenförmige Stoffe mit sphärischer Struktur vorliegen, wobei die sphärischen SiO_2-Teilchen mit den anderen anorganischen Stoffen definierte Agglomerate mit einer Teilchengröße im Bereich von 0,06 µm bis 5 µm bilden.

Besonders vorteilhaft einzusetzende SiO_2-Teilchen sind hochmonodisperse, unporöse, sphärische SiO_2-Teilchen gemäß DE 3616133, die durch hydrolytische Polykondensation von Tetraalkoxysilan in wäßrig-alkoholisch-ammoniakalischen Medium erzeugt werden, wobei ein Sol von Primärteilchen erzeugt wird und anschließend durch ein kontinuierliches, nach Maßgabe des Abreagierens kontrolliertes Zudosieren von Tetraalkoxysilan die erhaltenen SiO_2-Teilchen auf die gewünschte Teilchengröße von etwa 0,05 bis 10 µm bringt.

Pigmente, Pigmentgemische oder Pulver mit pigmentartiger Wirkung, worunter auch solche mit Perlglanz-Effekt zu verstehen sind, können zum Beispiel weiterhin umfassen Glimmer, Kaolin, Talkum, Glimmer-Titanoxid, Glimmer-Titanoxid-Eisenoxid, Wismutoxychlorid, Nylonkügelchen, Keramikkügelchen, expandierte und nichtexpandierte synthetische Polymerpulver, pulverförmige natürliche organische Verbindungen wie gemahlene Festalgen, verkapselte und unverkapselte Getreidestärken sowie Glimmer-Titanoxid-organischer Farbstoff.

Als Erweichungsmittel können normalerweise eine Vielzahl von Verbindungen eingesetzt werden, wie Stearylalkohol, Glycerylmonoricinoleat, Glycerylmonostearat, Propan-1,2-diol, Butan-1,3-diol, Cetylalkohol, Isopropylisostearat, Stearinsäure, Isobutylpalmitat, Oleylalkohol, Isopropyllaurat, Decyloleat, Octadecan-2-ol, Isocetylalkohol, Cetylpalmitat, Siliconöle wie Dimethylpolysiloxan, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Polyethylenglycol, Lanolin, Kakaobutter, pflanzliche Öle wie Maisöl, Baumwollsamenöl, Olivenöl, mineralische Öle, Butylmyristat, Palmitinsäure usw.

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

Kosmetische Zusammensetzungen mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffzubereitung können als O/W- oder W/O-Emulsionen vorliegen. Geeignete Emulgatoren für O/W-Emulsionen sind beispielsweise Anlagerungsprodukte von 2-30 Mol Ethylenoxid an lineare C_8-C_{22}-Fettalkohole, an C_{12}-C_{22}-Fettsäuren und an C_8-C_{15}-Alkylphenole; C_{12}-C_{22}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1-30 Mol Ethylenoxid an Glycerin; Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und diester von C_6-C_{22}-Fettsäuren; Polyol- und Polyglycerinester; Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid an Ricinusöl; Betaine wie Kokosalkyldimethylammoniumglycinat oder Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat (CTFA: Cocamidopropyl Betaine) sowie ampholytische Tenside.

Geeignete Emulgatoren für W/O-Emulsionen sind beispielsweise Anlagerungsprodukte von 2-15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl; Ester von C_{12}-C_{22}-Fettsäuren und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Zuckeralkoholen (z.B. Sorbit), Polyglucosiden (z.B. Cellulose); Polyalkylenglycole; Wollwachsalkohole; Copolymere von Polysiloxan-Polyalkylpolyether.

Der Wassergehalt einer Zubereitung mit dem Wirkstoffkomplex kann in weiten Bereichen schwanken und liegt vorzugsweise bei 5 bis 90 Gew-%, wobei geringe Wassergehalte von ca. 0,5-8 Gew-% insbesondere bei Lippenstiften zu verzeichnen sind.

Die besonders vorteilhafte kosmetische Zubereitung mit der Wirkstoffkomponente (f) schützt in besonders wirksamer Weise gegen den Angriff freier Radikale auf die Haut sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, und sie zeigt eine überraschende Wirkung auf die Öffnung der Hautporen ähnlich der Wirkungsweise eines Reinigungsmittels (peeling). Dadurch kommen andere Eigenschaften durch weitere Inhaltsstoffe der kosmetischen Zubereitung, wie anhaltende verbesserte Feuchthaltung und Glättung der Haut und somit eine noch mehr verstärkte, langanhaltende Verbesserung des Gesamtzustandes der Haut zur Geltung.

Weiterhin überraschend war es, daß das sowohl in gekapselter als auch ungekapselter Form vorliegende Retinylpalmitat

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

zur gleichen Zeit in den oberen und in den tieferen Hautschichten wirksam wird, und diese Wirksamkeit stabil über einen längeren Zeitraum anhält und die Reparaturwirkung des Assoziationskomplexes verstärkt. Letzteres scheint auf die gleichzeitige Gegenwart von Tocopherylacetat zurückzuführen sein, da nur in dieser Kombination die gleichzeitige und anhaltende Wirkung zu beobachten war.

Die erfindungsgemäße kosmetische Wirkstoffzubereitung schützt in besonders wirksamer Weise gegen den Angriff freier Radikale auf die Haut sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Sie hat einen hohen Radikalschutzfaktor zwischen 100 und 3500 x 10^{14} Radikale/mg.

Der Radikalschutzfaktor (RPF) bestimmt die Aktivität einer Substanz zur Bindung freier Radikale gegenüber einer Testsubstanz. Diese Testsubstanz besteht aus einem sehr reaktionsfähigen, halbstabilen Radikal, das mit allen bekannten Antioxidationsmitteln reagiert. Zu solchen Radikalen gehören Nitroxide, wie Proxo (2,2,5,5-Tetramethyl-1-dihydropyrrolinoxy-nitroxid), Tempol (2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxy-4-ol-nitroxid), DTBN (Di-tert-butyl-nitroxid oder vorzugsweise DPPH (1,1-Diphenyl-2-picryl-hydrazyl).

Die Messung des RPF erfolgt in der Weise, daß die Signalamplitude des Testradikals durch Elektronenspinresonanz (ESR/EPR) vor und nach dem Vermischen mit einem Antioxidationsmittel gemessen und daraus der RPF berechnet wird. Für eine Reihe von Standard-Antioxidationsmitteln ist der RPF bekannt, so liegt er für all-trans-Retinol bei 827, all-trans-Retinolacetat bei 196; für DL-α-Tocopherol bei 41200 und für α-Tocopherolacetat bei 48, jeweils x 10^{14} Radikale/mg.

Die erfindungsgemäße kosmetische Wirkstoffzubereitung, die, wenn sie als "Assoziationskomplex" der Bestandteile (a) bis (e) vorliegt, hat bei einer Konzentration von (a) und (b) von jeweils 10 Gew-% allein einen RPF von 1255 und liegt damit sehr hoch gegenüber üblichen Wirkstoffen in Kosmetikformulierungen mit deklarierten Radikalfängern, die Werte von etwa 4 bis 40 erreichen. Dabei sind die eigentlichen Wirkstoffe in

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

(a) und (b) nur in einer Konzentration von maximal 2 Gew-% vorhanden.

Unter "hohem Radikalschutzfaktor" wird in der vorliegenden Erfindung ein Wert von 100 oder höher verstanden, vorzugsweise 1000 oder höher. Dieser Wert kann bei bestimmten erfindungsgemäßen Kombinationen von Pflanzenextrakten und dem eigentlichen Assoziationskomplex auf 10000 und höher gesteigert werden. Entsprechende kosmetische Kompositionen mit solchen Zubereitungen haben Radikalschutzfaktoren je nach Anteil der Zubereitung von z.B. 40 bis 200 oder höher.

Das genaue Meßverfahren für den Radikalschutzfaktor ist beschrieben von Herrling, Groth, Fuchs und Zastrow in Conference Materials "Modern Challenges To The Cosmetic Formulation" 5.5.-7-5.97, Düsseldorf, S. 150-155, Verlag f. chem. Ind. 1997. Dabei wird, ausgehend von der bekannten Konzentration der Testsubstanz (hier: DPPH) oder der Anzahl von dessen freien Radikalen (Radikale pro ml) eine Signalamplitude S_1 mittels eines ESR-Spektrometers gemessen. Das Testradikal ist ebenso wie das Antioxidationsmittel in einer (z.B. 0,1 m) Wasser/Alkohollösung gelöst. Dann wird die Signalamplitude S_2 des Antioxidationsmittels gemessen. Die normalisierte Differenz zwischen den beiden Signalamplituden ist der Reduktionsfaktor RF.

$$RF = (S_1 - S_2) / S_1$$

Das Ergebnis der Radikalreduzierung der Testsubstanz RC x RF wird zu der Menge der Produkteingabe PI (mg/ml) normalisiert. Dabei ist RC die Menge der Testsubstanz, d.h. die bekannte Anzahl der Radikale der Testsubstanz. Der Radikalschutzfaktor wird nach der folgenden Gleichung berechnet

$$RPF = \frac{RC\ [\text{Radikale/ml}] \times RF}{PI\ [\text{mg/ml}]}$$

Das Ergebnis ist

$$RPF = N \times 10^{14}\ [\text{Radikale pro mg}],$$

wobei N eine positive reale Zahl ist, und der RPF vereinfacht auf den Zahlenwert von N verkürzt werden kann. Diese Verkürzung ist in den Beispielen der vorliegenden Erfindung benutzt.

BNSDOCID: <WO 9966881A2 I >

Der Radikalschutzfaktor kann mittels eines handlichen und sehr einfach konstruierten ESR-Spektrometers (GALENUS GmbH, Berlin, Deutschland) bestimmt werden und ist eine neue Größe zur Kennzeichnung kosmetischer Produkte hinsichtlich ihrer Fähigkeit, freie Radikale zu binden. Das Verfahren ist ein in-vitro-Verfahren, bei dem keine individuellen Eigenschaften des kosmetischen Anwenders die Antioxidantien beeinflussen.

Weitere vorteilhafte Wirkungen von Produkten mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffzubereitung zusammen mit anderen Wirk- und Trägerstoffen sind eine langanhaltende Verbesserung des Gesamtzustandes der Haut, Verzögerung des Alterungsprozesses der Haut, anhaltende verbesserte Feuchthaltung und Glättung der Haut. Die oben beschriebene besonders vorteilhafte Ausführungsform mit einem zusätzlichen Algen-Peptid-Produkt und hartmagnetischen Bariumhexaferrit-Einkristallen zeigt ein besonders Allergie-reduziertes Risiko nach Allergie- und dermatologischer Testung.

Die Verwendung des erfindungsgemäßen kosmetischen Präparates kann z.B. erfolgen in Sonnencremes, Sonnengelen, After-sun-Produkten, Tagescremes, Nachtcremes, Masken, Körperlotionen, Reinigungsmilch, Make up's, Lippenstiften, Augenkosmetik, Haarmasken, Haarspülungen, Haarshampoos, Duschgelen, Duschölen, Badeölen und weiteren üblichen Produkten. Besonders vorteilhaft liegt die erfindungsgemäße Wirkstoffzubereitung mit der wahlweisen Komponente (f) in einer Creme, Lotion, einem Make-up, Fluid, Gel oder Lippenstift vor. Zu vorteilhaften kosmetischen Präparaten gehören auch Zahnpasten und Mundwässer unter dem speziellen Aspekt einer Neutralisierung freier Radikale im Mund von Rauchern, sowie als Spezialcreme für Hände und Gesicht von Rauchern. Die Herstellung derartiger Produkte erfolgt auf eine Weise, wie sie dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt ist. Es können bei Wahl entspechender Trägerstoffe auch entsprechende Pharma-Zubereitungen hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin eine kosmetische Zubereitung, die einen Gehalt an Pflanzenextrakten aufweist,

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Citrus-Extrakt, Bitterorangen-Extrakt, Kirsch-Extrakt der spanischen Cherry-Kirsche, Papaya-Extrakt, Tee-Extrakt, Kaffebohnen-Extrakt, Prunus-Extrakt, Hautbaum-Extrakt, Angelika-Extrakt und Gemischen davon, wie sie weiter oben bereits näher definiert worden sind, mit einem Anteil von 0,5 bis 40 Gew-%, sowie 99,5 bis 60 Gew-% weitere Wirkstoffe oder Trägerstoffe oder Gemische von Wirk- und Trägerstoffen, jeweils bezogen auf die Gesamtzusammensetzung. Als Wirk- und Trägerstoffe können die bereits zuvor genannten Substanzen eingesetzt werden.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. Alle Angaben erfolgen in Gewichtsprozent, sofern nichts anderes angegeben ist.

Herstellung des Wirkstoffkomplexes

Zur Herstellung der Gelgrundlage wurde Gelpulver, wie Carbomer, in Wasser gegeben, darin homogenisiert und anschließend z.B. mit Triethanolamin neutralisiert. Danach erfolgte eine Zugabe von Ethanol und Glycerin zur besseren Einarbeitbarkeit, wobei die entstehende Mischung gut verrührt wurde.

Zu dieser Gelgrundlage wurde ein Gemisch von Phospholipiden (Phoslipon®), Quebracho-Extrakt und Seidenraupenextrakt gegeben und bei einer Temperatur von höchstens 45 °C damit vermischt. Anschließend erfolgte die Zugabe eines weiteren Teiles des obigen Gels oder eines zweiten Gels, wie Guar Propyltriammoniumchlorid, das gut mit dem Gesamtgemisch bei erhöhter Temperatur jedoch unter 45 °C verrührt wurde. Man erhielt auf diese Weise die erfindungsgemäße Wirkstoffzubereitung, im folgenden als "Komplex" bezeichnet.

Für den Fall, wo die Wirkstoffzubereitung weitere Bestandteile, wie Hefeaufschlußprodukt, Acerola-Extrakt oder Extrakte von Tee, Kaffee, Kiwi, Citrus, Kirsche, Papaya oder Hautbaum enthielt, wurde dieser Extrakt der Phospholipidmischung zugesetzt und dann mit dem Gel vermischt.

Beispiel 1 **Tagescreme**

Phase A : Carbomer 0,2; Glycerin 2,0; Propylenglycol 1,0; dest. Wasser q.s. ad 100;

BNSDOCID: <WO 9966881A2 >

Phase B : C_{12}-C_{15}-Alkyl Cetylalkohol 3,7; Stearath 0,5; Jojobaöl 1,0;

Phase C : Triethanolamin 0,2;

Phase D : Wirkstoffkomplex mit (a)-(f) 3,5; Parfüm 0,5; Konservierungsmittel 0,3.

Die Phasen A und B wurden unter Rühren auf 65 ±2 C° erwärmt und die Phase B in der Phase A homogenisiert. Danach erfolgte die Zugabe der Phase C und entsprechendes Homogenisieren. Dann wurde unter Rühren auf etwa 35 °C abgekühlt und die Phase D unter sorgfältigem Vermischen zugesetzt. Der Wirkstoffkomplex enthielt 1,0 % aus Bäckerhefe und nach dem Ultraschallverfahren der DE 4241154C1 gewonnenem SOD-haltigem Enmzym/Vitaminprodukt.

Der zugesetzte Wirkstoffkomplex enthielt 1% trockenes Gel, 7% Phospholipide, 2% Quebracho-Extrakt, 1% Seidenraupen-Extrakt, 1 % SOD aus Hefeaufschlußprodukt. Der Radikalschutzfaktor des Wirkstoffkomplexes betrug 1925, und in der Formulierung lag der RPF bei 49.

Beispiel 2 **Spezial-Creme**

Phase A : Glycerin 3,0; dest. Wasser q.s. ad 100;

Phase B : Vaseline 22,5; Jojobaöl 5,0;

Phase C : Wirkstoffkomplex mit (a)-(f) 5,5;
Asymmetrische lamellare Aggregate (AOCS) gemäß Beispiel 2 von WO94/00109 10,5; AOCS mit Ba-hexaferrit-Einkristallen gemäß Beispiel 1 von WO95/03061 2,0; Modifizierter Kaolin gemäß Beispiel 1 von WO96/17588 0,3.

Die Phasen A und B wurden unter Rühren auf 65 ±2 C° erwärmt und die Phase B in der Phase A homogenisiert. Danach wurde unter Rühren auf etwa 35 °C abgekühlt und die Phase C unter sorgfältigem Vermischen zugesetzt.

Der Wirkstoffkomplex enthielt 1,0 % aus Weinhefe und nach dem Ultraschallverfahren der DE 4241154C1 gewonnenem SOD-haltigem Enmzym/Vitaminprodukt sowie zusätzlich 0,5 % Vitamin E und 0,5 % Vitamin C. Als Grundbestandteile des Wirkstoffkomplexes waren enthalten 0,5% trockenes Gel, 10% Phospholipide, 1% Quebracho-Extrakt, 2% Seidenraupen-Extrakt. Der Radikal-

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

schutzfaktor des Wirkstoffkomplexes betrug 2120, und in der Formulierung lag der RPF bei 41,5.

Beispiel 3 **Sonnengel**

Phase A: Carbomer 1,5; Glycerin 3,0; Propylenglycol 2,5; dest. Wasser q.s. ad 100;

Phase B : Triethanolamin 1,5;

Phase C : Peptidpräparat MAP-X® gemäß PCT/DE97/02941 1,0; ZnO 2,0; TiO_2 5,0; SiO_2 1,0; Schellack (20 %ige wäßrige Lösung) 1,0;

Phase D : Wirkstoffkomplex mit (a)-(f) 3,5;

Phase E : Parfüm 0,5; Konservierungsmittel 0,3.

Die Phase A wurde unter Rühren auf 60 ±2 C° erwärmt und homogenisiert und auf 45 °C abgekühlt. Die Phase B wurde in der Phase A homogenisiert. Nach dem Abkühlen auf etwa 40 °C erfolgte die Zugabe der Phase C und gutes Homogenisieren. Dann wurde unter Rühren auf etwa 35 °C abgekühlt und die Phasen D und E unter sorgfältigem Vermischen und weiterem Rühren zugesetzt.

Der Wirkstoffkomplex enthielt 1,0 % aus Bierhefe und nach dem Ultraschallverfahren der DE 4241154C1 gewonnenem SOD-haltigem Enmzym/Vitaminprodukt sowie zusätzlich jeweils 0,5 % Vitamin E, Vitamin C und Vitamin A. Als Grundbestandteile des Wirkstoffkomplexes waren enthalten 0,15% trockenes Gel, 20% Phospholipide, 5% Quebracho-Extrakt, 3% Seidenraupen-Extrakt. Der Radikalschutzfaktor des Wirkstoffkomplexes betrug 3050.

Beispiel 4 **Tages-Creme**

Es wurde eine Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 hergestellt, wobei der Wirkstoffkomplex anstelle von 1% SOD aus Hefeaufschluß 20% Tee-Extrakt von schwarzem Tee enthielt. Der Radikalschutzfaktor des Wirkstoffkomplexes betrug 3100.

Beispiel 5 **Sonnen-Creme**

Es wurde eine Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 hergestellt, wobei in Phase A zusätzlich 3% TiO_2 und 7,5% Benzophenone-3 enthalten waren. Der Wirkstoffkomplex enthielt anstelle von 1% SOD aus Hefeaufschluß 5% Kaffebohnen-Extrakt von gerösteten Kaffeebohnen und 2% Kiwi-Extrakt. Der Radikalschutz-

EPIDOCID: <WO 9966881A2 I >

faktor des Wirkstoffkomplexes betrug 3200.

Beispiel 6 **Tages-Creme**

Es wurde eine Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 hergestellt, wobei zusätzlich in Phase A 1% TiO_2 und 0,5 % ZnO enthalten waren. Anstelle von 1% SOD aus Hefeaufschluß enthielt der Wirkstoffkomplex 1% Tee-Extrakt von grünem Tee, 2% Kaffeebohnen-Extrakt von grünen Kaffeebohnen, 1 % Vitamin C und 1% Vitamin E (Tocopherolacetat). Der Radikalschutzfaktor des Wirkstoffkomplexes betrug 5600.

Beispiel 7 **Vergleichsbeispiel**

Es wurden die folgenden Bestandteile eines Wirkstoffkomplexes miteinander vermischt:

0,15 % Guar Propyltriammoniumchlorid (Gel); 20 % Phospholipide; 0,1 % Triethanolamin; 1,0 % Vitamin E; 0,1 % Vitamin C; 78,65 % Wasser.

Der gemessene Radikalschutzfaktor der Gesamtzusammensetzung betrug 2.

Beispiel 8 **Fluid auf Emulsionsbasis mit erhöhtem Vitamin A-Gehalt (Vitamin A²)**

Phase A : Carbomer 0,05; Glycerin 2,5; Propylenglycol 0,5; dest. Wasser q.s. ad 100;

Phase B : C_{12}-C_{15}-Alkyl Cetylalkohol 1,5; Stearath 0,1; Olivenöl 1,0;

Phase C : Triethanolamin 0,05;

Phase D :Komplex mit (a) bis (d) mit 2 % Quebraco-Extrakt, 2% Seidenraupenextrakt, 0,1 % Carbomer, 0,1 % TEA, Wasser = 0,9; sowie (h) Retinylpalmitat und Tocopherylacetat (1:1) als Liposome mit Phospholipiden und mit 0,1 % Micrococcus luteus-Extrakt = 0,1 ; Retinylpalmitat (frei) 0,5;

Phase E : Parfümöl 0,2; Konservierungsmittel 0,3.

Die Phasen A und B wurden unter Rühren auf 65 ±2 C° erwärmt und die Phase B in der Phase A homogenisiert. Danach erfolgte bei etwa 50 °C die Zugabe der Phase C und entsprechendes Homogenisieren. Dann wurde unter Rühren auf etwa 30 °C abgekühlt und die Phase D und die Phase E unter sorgfältigem Vermischen zugesetzt und homogenisiert.

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

Der Radikalschutzfaktor (RPF) des Komplexes betrug 2100, und der RPF des Fluids lag bei 20.

Beispiel 9 O/W Antirauch-Tagescreme

Phase A : Sorbitan monostearate 4; Avocado Oil 3; Oleyl oleate 8;

Phase B : Wasser q.s. ad 100; Propylenglycol 2; Glycerin 5; Carbomer 0,2;

Phase B1 : NaOH 0,4;

Phase C : Konservierungsmittel 0,4;

Phase D : Wirkstoffkomplex mit (a)-(f) mit Vitamin A,E,C,B 5;

Phase E : Parfümöl 0,5

Die Phasen A und B wurden separat bei 80 °C unter intensivem Rühren hergestellt, danach zusammengeführt, gerührt und homogenisiert. Nach Abkühlen auf 60 °C wurde Phase B1 zugesetzt zur Neutralisierung. Nach Abkühlen auf 50 °C erfolgte die Zugabe von Phase C. Die Phasen D und E wurden nacheinander bei 30 °C dem Gemisch zugegeben und homogen verrührt; RPF=39.

Beispiel 10 Antirauch-Nachtcreme

Die Creme ist für Raucherhaut mit Reparatureffekt und dient zugleich der Vorbeugung für den Tag.

Phase A : Vaseline 8,5; Jojoba Oil 3,0; Stearinsäure 3,8;

Phase B : Wasser q.s. ad 100; Glycerin 5; Carbomer ;0,3

Phase C : Triethanolamin 0,3;

Phase D : Konservierungsmittel 0,4;

Phase E : Wirkstoffkomplex mit (a)-(f) mit Vitamin A, E, C, B und 2 % Aloe vera 10,0 ; Parfümöl 0,1.

Die Arbeitsweise entsprach der von Beispiel 9; RPF=48.

Beispiel 11 Handcreme gegen braune Raucherfinger

Phase A : Cetylakohol 8,5; Stearinsäure 3,8;

Phase B : Wasser q.s. ad 100; Glycerin 2; Carbomer 0,9;

Phase C : Triethanolamin 0,3;

Phase D : Vitamin E 1,0; Aloe vera 1,0; Konservierungsmittel 0,4; Wirkstoffkomplex mit (a)-(f) mit Vitamin A, E, C 5,0; Parfümöl 1,4; Whitening Komplex 1,0.

Die Arbeitsweise entsprach der von Beispiel 9. RPF=35.

Patentansprüche

1. Kosmetische Wirkstoffzubereitung mit hohem Radikalschutzfaktor, gekennzeichnet durch einen Gehalt an
(a) einem durch Extraktion der Rinde von Quebracho blanco und nachfolgender enzymatischer Hydrolyse gewonnenem Produkt, das wenigstens 90 Gew- % Proanthocyanidin-Oligomere und höchstens 10 Gew- % Gallussäure enthält, wobei der Gehalt von (a), das in einer an Mikrokapseln gebundenen Wirkstoffkonzentration von 2 Gew- % vorliegt, im Bereich von 0,1 bis 10 Gew- % liegt;
(b) einem durch Extraktion gewonnenen Seidenraupenextrakt, der das Peptid Cecropine, Aminosäuren und ein Vitamingemisch enthält, wobei der Gehalt von (b) im Bereich von 0,1 bis 10 Gew-% liegt;
(c) einem nichtionischen, kationischen oder anionischen Hydro-Gel oder Gemisch von Hydro-Gelen mit einem Gehalt von (c) im Bereich von 0,1 bis 5 Gew-%;
(d) einem oder mehreren Phospholipiden mit einem Anteil von 0,1 bis 30 Gew-%;
(e) Wasser.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich enthält
(f) einem wenigstens 150 Einheiten Superoxiddismutase pro ml enthaltenden Ultraschall-Aufschlußprodukt einer Hefe, wobei der Gehalt des Aufschlußproduktes (f) im Bereich von 0 bis 4 Gew-% liegt; und
(g) einem Extrakt von Acerolafrüchten Malpighia punidifolia, wobei der Gehalt (g) im Bereich von 0 bis 30 Gew-% liegt;
jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffzubereitung.

3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich enthält
(h) ein Gemisch aus 0,1 Gew-% Micrococcus luteus-Extrakt,

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

Retinylpalmitat und Tocopherylacetat in mit Phospholipiden zubereiteter liposomaler Form, und zusätzlich freies Retinylpalmitat, und wobei die Bestandteile der Zubereitung, bezogen auf das Gesamtgewicht eines kosmetischen Präparates, wie folgt vorhanden sind: Wirkstoffkapseln gemäß (a) und (b) im Bereich von 0,1 bis 10 Gew-%, Hydro-Gel gemäß (c) im Bereich von 0,1 bis 5 Gew-%, gekapseltes Retinylpalmitat gemäß (h) 0,001 bis 5 Gew-%, gekapseltes Tocopherylacetat gemäß (h) 0,001 bis 2 Gew-%, freies Retinylpalmitat gemäß (h) 0,1 bis 5 Gew-%, Phospholipide 0,2 bis 5 Gew-%.

4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Bestandteile in folgenden Bereichen liegt:
Wirkstoffkapseln gemäß (a) und (b) im Bereich von 0,5 bis 3 Gew-%, Hydro-Gel gemäß (c) im Bereich von 0,1 bis 3 Gew-%
gekapseltes Retinylpalmitat gemäß (h) 0,05 bis 2 Gew-%
gekapseltes Tocopherylacetat gemäß (h) 0,05 bis 1 Gew-%
freies Retinylpalmitat gemäß (h) 0,5 bis 2 Gew-%.

5. Zubereitung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Radikalschutzfaktor im Bereich von 100 bis 3500, gemessen durch Bestimmung der Anzahl freier Radikale einer Lösung einer Testsubstanz (S_1) mittels Elektronenspinresonanz (ESR) im Vergleich mit dem ESR-Meßergebnis der kosmetischen Wirkstoffzubereitung nach der Beziehung $RPF = (RC \times RF) / PI$
worin $RF = (S_1-S_2) / S_1$; RC = Konzentration der Testsubstanz (Radikale/ml); PI = Konzentration der Wirkstoffzubereitung (mg/ml).

6. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt (a) wenigstens 99 Gew- % Proanthocyanidin-Oligomere und höchstens 1 Gew-% Gallussäure enthält.

7. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die in (b) enthaltenen Aminosäuren Aspertinsäure, Asparagin, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin, Valin,

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

Cystein, Methionin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Lysin, Histidin, Arginin umfassen.

8. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das in (b) enthaltende Vitamingemisch die Vitamine B_1, B_2, B_5, B_6, B_8, B_9, B_{12}, PP, A, E und C umfaßt.

9. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffzubereitung zusätzlich ein Gemisch der Vitamine A, E und C oder die Vitamine einzeln enthält.

10. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Assoziationskomplex vorliegt zwischen den Phospholipiden (d), die die Komponenten (a) und (b) teilweise einschließen, und dem Gel (c) mit dem Wasser (e).

11. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffzubereitung in einer kosmetischen Zusammensetzung vorliegt, die weiterhin noch einen oder mehrere der folgenden Bestandteile enthält:
(1) Extrakte oder behandelte Extrakte von freie Radikale bindenden oder feuchtigkeitsbindenden
(1.1) Pflanzen, ausgewählt unter Acerolafrüchten (Malpighia punidifolia), Camellia oleifera, Colunsonia canadensis und Hibiscus sabdariffa, oder
(1.2) Algen, ausgewählt unter Omegaplankton mit hohem Anteil an Cerebrosid-Stimmulantien, Mikro-Algen der Gattung Chlorella und mit Byssus (Muschelseide) assoziierten Makro-Algen der Gattung Ulva als biotechnologische Proteinfraktion und nachfolgender Assoziierung mit Dextrin, wobei das Produkt im Gemisch mit Peptiderivaten vorliegt, die von α-MSH abgeleitet und mit Xanthin assoziiert sind ;
(2) Hefeaufschlußprodukte, ausgewählt unter
Bäckerhefe, Brauereihefe und Weinhefe und hergestellt nach einer schonenden Ultraschallbehandlung der wäßrigen Hefen;
(3) natürliche und synthetische Polymere, ausgewählt unter

BNSDOCID: <WO 9966881A2 I >

Chitosanglycolat, Kondensationsprodukte von Milchpulver und aktivierten Fettsäuren;
(4) hartmagnetische Einkristalle aus Bariumhexaferrit mit einer Koerzitivfeldstärke von 3000-5000 Oe und einer Korngröße von 50-1200 nm eingelagert in oder im Gemisch mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten aus Phospholipiden und Fluorcarbonen; und
(5) weitere Wirkstoffe, ausgewählt unter Chitosanglycolat, Hyaluronsäure, Omega CH Aktivator, Behentrimoniumchlorid, Passionsblumenöl, sowie Trägerstoffe;
(6) Gemischen davon.

11. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile (a) und (b) in Konzentrationen von jeweils 0,1 bis 3 Gew-% in der Wirkstoffzubereitung vorliegen.

12. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Gehalt von 0,1 bis 20 Gew-% Pflanzenextrakte aufweist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Citrusschalen- oder -blatt-Extrakte (Citrus bigaradia, Citrus hystrix, Citrus aurantifolia, Citrofurtunella microcarpa, Citrus aurantium, Citrus reticulata), Bitterorange-Extrakt (Schale oder Frucht), Kirsch-Extrakt der spanischen Cherry-Kirsche, Kiwi-Extrakt (Actinidia chinensis), Papayafrucht-Extrakt (Caricae papayae), Tee-Extrakt [Blätter von grünem oder schwarzem Tee, Blätter oder Rinde von New Jersey Tee (Ceanthus velutinas)], Kaffebohnen-Extrakt (INCI-Name: Coffee Bean Extract; von grünen oder gerösteten Bohnen), Prunus-Extrakt (Prunus armeniaca, Prunus dulcis, Prunus persica, Prunus domestica, Prunus spinosa, Prunus serotina, Prunus virginiana), Extrakte der Rinde des mexikanischen Hautbaumes (Mimosa tenuiflora), Angelikawurzel-Extrakt (Angelica archangelica)
und dem restlichen Anteil Trägerstoffe oder weitere Wirkstoffe und Trägerstoffe.

13. Kosmetische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 0,5 bis 40 Gew-% Pflanzenextrakten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Citrusschalen- oder -blatt-Extrakte (Citrus bigaradia, Citrus hystrix, Citrus aurantifolia, Citrofurtunella microcarpa, Citrus aurantium, Citrus reticulata), Bitterorange-Extrakt (Schale oder Frucht), Kirsch-Extrakt der spanischen Cherry-Kirsche, Kiwi-Extrakt (Actinidia chinensis), Papayafrucht- Extrakt (Caricae papayae), Tee-Extrakt [Blätter von grünem oder schwarzem Tee, Blätter oder Rinde von New Jersey Tee (Ceanthus velutinas)], Kaffebohnen-Extrakt (INCI-Name: Coffee Bean Extract; von grünen oder gerösteten Bohnen), Prunus-Extrakt (Prunus armeniaca, Prunus dulcis, Prunus persica, Prunus domestica, Prunus spinosa, Prunus serotina, Prunus virginiana), Extrakte der Rinde des mexikanischen Hautbaumes (Mimosa tenuiflora), Angelikawurzel-Extrakt (Angelica archangelica)
und 99,5 bis 60 Gew-% Trägerstoffe oder weitere Wirkstoffe und Trägerstoffe.

14. Verwendung der kosmetischen Wirkstoffzubereitung mit hohem Radikalschutzfaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zusammen mit anderen kosmetischen Stoffen, wie weiteren Wirkstoffen, Hilfsstoffen und Trägerstoffen in kosmetischen Zubereitungen wie Cremes, Gelen, Lotionen, Masken, Make-up's, Shampoos, Stiften, Ölen, Mascara, entsprechenden Sonnenschutzpräparaten sowie Zahnpasten und Mundwässern.

BNSDOCID: <WO___9966881A2_I_>

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
A61K 7/48

A3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/66881

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Dezember 1999 (29.12.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01851

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juni 1999 (22.06.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 30 004.2	24. Juni 1998 (24.06.98)	DE
198 60 754.7	23. Dezember 1998 (23.12.98)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: COTY B.V. [NL/NL]; Oudeweg 147, NL–2031 CC Haarlem (NL).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: GOLZ–BERNER, Karin [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, MC–98000 Monaco (MC). ZASTROW, Leonhard [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, MC–98000 Monaco (MC).

(74) Anwalt: WALTER, Wolf–Jürgen; Felke & Walter, Normannenstrasse 1–2, D–10367 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, MX, NZ, PL, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. Februar 2000 (10.02.00)

(54) Title: COSMETIC PREPARATION OF ACTIVE SUBSTANCES WITH HIGH PROTECTION FACTOR AGAINST FREE RADICALS

(54) Bezeichnung: KOSMETISCHE WIRKSTOFFZUBEREITUNG MIT HOHEM RADIKALSCHUTZFAKTOR

(57) Abstract

The disclosed cosmetic preparation of active substances protects the skin in a particularly effective way against free radical aggression, both alone and in combination with other active substances. The preparation consists of a *Quebraco blanco* bark extract containing at least 90 wt.% proanthocyanidin oligomers, a silkworm extract containing the peptide cecropin, amino acids and a vitamin mixture, a non–ionic, cationic or anionic hydrogel, phospholipids and water, and may also contain further active substances such as vitamin derivatives and plant extracts of acerola, sea weed, citrus, bitter orange, cherry, papaya, tea, coffee beans, Mimosa tenuiflora and angelica. The preparations have protection factors against free radicals of up to 10000, and the cosmetic compositions containing these preparations have protection factors of between 40 and 200, depending on their proportion of the preparations.

(57) Zusammenfassung

Die erfindungsgemäße kosmetische Wirkstoffzubereitung schützt in besonders wirksamer Weise gegen den Angriff freier Radikale auf die Haut sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Zubereitung besteht aus einem Rindenextrakt von Quebraco blanco, der wenigstens 90 Gew.–% Proanthocyanidin–Oligomere enthält, einem Seidenraupenextrakt, das das Peptid Cecropine, Aminosäuren und ein Vitamingemisch enthält, einem nichtionischen, kationischen oder anionischen Hydro–Gel, Phospholipiden und Wasser und kann noch weitere Wirkstoffe wie Vitaminderivate sowie Pflanzenextrakte von Acerola, Algen, Citrus, Bitterorangen, Kirsche, Papaya, Tee, Kaffeebohnen, Hautbaum, Angelica enthalten. Die Zubereitungen haben Radikalschutzfaktoren bis zu 10000, und diese enthaltende kosmetische Zusammensetzungen je nach Anteil der Zubereitung zwischen 40 und 200.

BNSDOCID: <WO___9966881A3_I_>

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

BNSDOCID: <WO___9966881A3_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/01851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 402 856 A (SCHNORING HILDEGARD ET AL) 6 September 1983 (1983-09-06) column 2, line 42 - line 49; claims 1,4	
A	WO 93 24106 A (OREAL ;COTTERET JEAN (FR); DUBIEF CLAUDE (FR); FORESTIER SERGE (FR) 9 December 1993 (1993-12-09) abstract claims 1,14	
A	EP 0 768 079 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 16 April 1997 (1997-04-16) abstract page 4, line 14 - line 15	
A	WO 96 06532 A (NOVONORDISK AS ;JOHANSEN CHARLOTTE (DK)) 7 March 1996 (1996-03-07) claims 1,6,22,23	

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 December 1999	17/12/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Stienon, P

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

BNSDOCID: <WO___9966881A3_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/01851

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 614 489 A (MOHAMMADI FATEMEH ET AL) 25 March 1997 (1997-03-25) abstract; example 2	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

BNSDOCID: <WO___9966881A3_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 99/01851

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4402856	A	06-09-1983	DE	3016170 A	29-10-1981
			EP	0038985 A	04-11-1981
			JP	56168831 A	25-12-1981
WO 9324106	A	09-12-1993	NONE		
EP 0768079	A	16-04-1997	AU	706302 B	10-06-1999
			AU	2807195 A	25-01-1996
			CA	2194167 A	11-01-1996
			WO	9600561 A	11-01-1996
WO 9606532	A	07-03-1996	AU	3341995 A	22-03-1996
			EP	0778733 A	18-06-1997
			JP	10505592 T	02-06-1998
US 5614489	A	25-03-1997	NONE		

BNSDOCID: <WO___9966881A3_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/01851

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 402 856 A (SCHNORING HILDEGARD ET AL) 6. September 1983 (1983-09-06) Spalte 2, Zeile 42 - Zeile 49; Ansprüche 1,4	
A	WO 93 24106 A (OREAL ;COTTERET JEAN (FR); DUBIEF CLAUDE (FR); FORESTIER SERGE (FR) 9. Dezember 1993 (1993-12-09) Zusammenfassung Ansprüche 1,14	
A	EP 0 768 079 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 16. April 1997 (1997-04-16) Zusammenfassung Seite 4, Zeile 14 - Zeile 15	

-/—

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
10. Dezember 1999	17/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stienon, P

1

BNSDOCID: <WO _9966881A3_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/DE 99/01851

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 06532 A (NOVONORDISK AS ;JOHANSEN CHARLOTTE (DK)) 7. März 1996 (1996-03-07) Ansprüche 1,6,22,23	
A	US 5 614 489 A (MOHAMMADI FATEMEH ET AL) 25. März 1997 (1997-03-25) Zusammenfassung; Beispiel 2	

1

BNSDOCID: <WO___9966881A3_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Ionales Aktenzeichen
PCT/DE 99/01851

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4402856	A	06-09-1983	DE	3016170 A	29-10-1981
			EP	0038985 A	04-11-1981
			JP	56168831 A	25-12-1981
WO 9324106	A	09-12-1993	KEINE		
EP 0768079	A	16-04-1997	AU	706302 B	10-06-1999
			AU	2807195 A	25-01-1996
			CA	2194167 A	11-01-1996
			WO	9600561 A	11-01-1996
WO 9606532	A	07-03-1996	AU	3341995 A	22-03-1996
			EP	0778733 A	18-06-1997
			JP	10505592 T	02-06-1998
US 5614489	A	25-03-1997	KEINE		

BNSDOCID: <WO___9966881A3_I_>